Révision 29/01/2025

ITEM 098 : MYASTHÉNIE

Myasthénie (*myasthenia gravis*) = maladie auto-immune : blocage post-synaptique des récepteurs de la plaque motrice par des **Ac anti-récepteurs de l'acétylcholine** (ou d'autres types d'Ac).
- Atteint surtout les adultes entre 10-60 ans : plus fréquent chez la femme (3/2) entre 20 et 30 ans et chez l'homme > 60 ans.
- Rôle important du thymus : les récepteurs de l'ACh des cellules myoïdes du thymus entraînent la stimulation d'Ac.

DIAGNOSTIC

SF

- **Fluctuation dans le temps du déficit moteur** (fatigabilité ou phénomène myasthénique) : apparaît ou ↗ à l'effort (peut se manifester dans les muscles directement mis en action ou à distance d'eux), ↗ en fin de journée, ↘ au repos.
- **Combinaison fréquente et évocatrice de signes** : ophtalmoplégie (ptosis et diplopie), faiblesse musculaire des membres, troubles de la déglutition.

➜ La myasthénie atteint spécifiquement les **récepteurs nicotiniques** : aucune manifestation végétative.

Muscles oculaires et palpébraux	- **Ptosis unilatéral** au début, qui peut se bilatéraliser mais reste habituellement asymétrique. - Ptosis à bascule quasiment pathognomonique. - **Diplopie**, le plus souvent intermittente. ➜ Ptosis et diplopie augmentés par la fatigue, la lumière, la fixation d'un objet. - Musculature pupillaire indemne ++.
Muscles d'innervation bulbaire	- **Trouble de la phonation** : extinction progressive de la voix (nasonnée puis inintelligible). - **Trouble de la mastication** : apparaissant au cours des repas, jusqu'à la mâchoire tombante. - **Troubles de la déglutition** : fausses routes (reflux par le nez dans l'atteinte du voile du palais). - **Parésie faciale** (faciès atone) souvent associé.
Autres muscles	- Membres : atteinte des **muscles proximaux** prédominante, surtout de la ceinture scapulaire. - Muscles axiaux : **extenseurs du tronc** (**camptocormie**), **muscles abdominaux.** - **Muscles respiratoires** : toux inefficace, dyspnée, risque de **décompensation ventilatoire** rapide. - **Fatigabilité des muscles cervicaux** : chute de la tête en avant, douleurs cervicales.

SC

- **Tests de répétition des mouvements** (révélation du phénomène myasthénique) : abduction répétée du bras, accroupissement, occlusion des paupières, fixation latérale prolongée du regard…
- Fatigabilité anormale des membres lors des épreuves de Barré (< 2 min 30) et Mingazzini (< 1 min 15).
- **Test au glaçon** (en cas de ptosis) : l'application d'un glaçon pendant quelques minutes fait disparaître le ptosis.

➜ L'examen peut être normal si les symptômes sont intermittents et s'il est réalisé en période inter-critique.

Évolution

= **Chronique** et **imprévisible** : succession irrégulière de poussées et de rémissions.
- Risque vital par **crise myasthénique** se manifestant par des troubles de la déglutition et respiratoires avec dyspnée et encombrement➜ **si sévère : réa.**
- **Possible aggravation lors des 3ers mois de la grossesse et durant le post partum.**

PC

Auto-Ac

Ac anti-RAC	= **Anti-récepteur de l'acétylcholine :** présent chez **80 %** des patients avec myasthénie généralisée et **50 %** avec myasthénie oculaire. - Sans corrélation avec la gravité. - Dans les thymomes malins le taux est très élevé.
Ac anti-MuSK	= Protéine tyrosine kinase du récepteur : 10% des myasthénies généralisées.
Ac anti-LRP4 et Ac anti-RAC à faible affinité	5 à 10 % des formes généralisées et oculaires, non mis en évidence par les techniques classiques.

		ENMG	- **Décrément à basse fréquence (3 Hz)** = ↘ de l'amplitude du potentiel évoqué musculaire **≥ 10 %** lors des stimulations répétées du nerf pour des fréquences de stimulation à 3 Hz et à la 4e stimulation. ➝ Sensibilité max = **75 %**, plus élevée si recherché dans le territoire cliniquement atteint sur fibre unique qui permet de mettre en évidence un allongement du « jitter ».
		Test thérapeutique	= **Administration d'édrophonium IV** (Enlon®, sur ATU) ou de **néostigmine** IM (Prostigmine®). + **Atropine 0,5mg** pour éviter un syndrome vagotonique ou une crise cholinergique. - Régression ou disparition des signes neurologiques franche et rapide (en **< 30 minutes** pour la néostigmine ou **< 5 minutes** pour l'édrophonium). ➝ A pratiquer seulement en hospitalisation (risque de crise cholinergique).
		Imagerie	- **Le scanner ou l'IRM thoracique** explore la loge thymique à la recherche d'une hyperplasie ou d'un thymome (bénin ou malin).
DIAGNOSTIC	Pathologie associée	Thymique	- **Hyperplasie thymique** (**65 %** des cas**)** = prolifération de follicules germinatifs à centre clair ± augmentation de taille. - **Thymome** (**15 %** des cas) = **bénin** ou **malin** : surtout chez l'adulte > 40 ans, à opérer ++.
		Auto-immune	- **Affection thyroïdienne** (maladie de Hashimoto, de Basedow) : 10 % des cas. - Autres (5%) : **polyarthrite rhumatoïde, Biermer, lupus érythémateux disséminé**…
FORMES CLINIQUES	**Forme oculaire pure**		= 15 à 20 % des cas : atteinte limitée aux muscles oculomoteurs pendant toute l'évolution. - Évolution possible vers une forme généralisée : généralement **< 2 ans** après le début des signes.
	Forme avec anti-MuSK		- **Atteinte bulbaire** plus fréquente, avec **atrophie musculaire** (notamment de la langue). - **Crises myasthéniques** fréquentes et graves. - Non associée aux pathologies thymiques.
	Myasthénie néonatale		= Transitoire, chez 20 % des enfants de mère myasthénique, précocement (3 jours max après accouchement). - Symptômes précoces (24 premières heures), durant **2 à 3 semaines** : **hypotonie, trouble de la succion, de la déglutition** et **de la respiration.** - Évolution toujours favorable après prise en charge avec régression complète dans les 3ers mois de vie.
TTT	TTT symptomatique	**Anti-cholinesterasique**	= **Pyridostigmine** (Mestinon®) ou **ambenonium** (Mytelase®) - Augmentation progressive de la posologie jusqu'à dose optimale, adaptée au patient, à son activité physique et aux signes de surdosage - **Durée d'action brève** (4-5 h) : prises répétées dans la journée (3 à 20 cp/j) ➝ Efficacité moindre (voire intolérance) dans les formes à Ac anti-MuSK - Effets indésirables en rapport avec les effets muscariniques : diarrhées, douleurs abdo, hypersalivation, hypersécrétion bronchique, fasciculations, crampes.
		Crise cholinergique	= En cas de surdosage : - Effet muscarinique : **hypersécrétion bronchique, intestinale, salivaire et sudorale**, **myosis**, **diarrhée.** - Effets nicotiniques : **fasciculations**, **crampes.** - Risque de **majoration du déficit moteur** et de **détresse respiratoire.**
	TTT de fond	Immuno-suppresseur	- **Corticothérapie** : Prednisone 1 mg/kg/jour (0,5 si forme oculaire rebelle) pendant 4 à 6 s, réduites après stabilisation, en cas de forme mal équilibrée par les anticholinestérasiques et non améliorée par la thymectomie, introduction à l'hôpital à dose lentement progressive … - Azathioprine : 100-150 mg par jour, effet retardé après 6 s-3 m, le+ souvent en asso avec les CTC, effets secondaires (leucopénie et hépatite) nécessitent une surveillance bio étroite : dosage de l'act TPMT (déficit augmente la toxicité hémato). - Mycophénolate mofétil = alternative à l'azathioprine MAIS CI si grossesse++. - Autres : rituximab, ciclosporine, tacrolimus, eculizumab.
		Thymectomie	- Indiquée en cas de thymome ou chez le sujet jeune < 40 ans avec hyperplasie thymique. ➝ Non indiquée en cas de forme à Ac anti-MuSK.

			- À distance d'une poussée, en milieu spécialisé, avec traitement péri-opératoire optimal. - Amélioration inconstante et retardée de la symptomatologie **> 6 mois.**
	TTT de crise		- **Immunoglobulines polyvalentes IV** ou **échanges plasmatiques (**2 à 3 séances sur 7 à 10 j**).** ➙ **Bolus de corticoïdes** contre-indiqué : bloque la jonction neuromusculaire à haute dose.
	Contre-indications		= Contre-indication de tous médicaments susceptibles d'altérer la transmission neuromusculaire. ➙ **Carte de myasthénie** avec liste des médicaments contre-indiqués.
		Relative	- Atracurium (curarisant). - **Phénothiazine.** - **Carbamazépine.** - **Benzodiazépine.** - **Neuroleptique.** - **Lithium.**
		Absolue	- **Curare** (sauf curare non dépolarisant d'action rapide sous monitorage : **atracurium**). - **β-bloquant** (toute forme, même locale). - Antibiotique : **aminoside, cycline injectable**, **macrolide**, **fluoroquinolone**, **colimycine.** - Antiépileptique : **phénytoïne, diphényl-hydantoïne, triméthadione.** - **Dantrolène.** - **D-pénicillamine.** - **Quinine**, **quinidine**, **chloroquine.** - Antiarythmique : **procaïnamide.**
	Grossesse		= Possible sous **anticholinestérasique**, poussées en post-partum dans **30 %** des cas.
	Crise myasthénique		= **Troubles respiratoires** avec **dyspnée** et **encombrement** ➙ risque vital. - Transfert en réanimation dès les 1ers signes d'alarme : fausses routes répétées, toux inefficace, encombrement bronchique, accès dyspnéique, CV < **60 %.** - **Intubation** (critères identiques à la PRNA), et **aspiration des sécrétions.** - Mise en place d'une **SNG.** - TTT symptomatique : **prostigmine IV** ou **IM** (± renouvelée) + **atropine IM.** - TTT étiologique : **échange plasmatique, immunoglobuline polyvalente IV.** ➙ **Interruption du traitement anticholinestérasique pendant 72 h si doute** entre une **crise cholinergique** (amélioration) et une **crise myasthénique** (aucune amélioration).

SYNDROME DE LAMBERT-EATON

Syndrome myasthénique de Lambert-Eaton = maladie auto-immune : **bloc pré-synaptique** par **auto-Ac anti-canaux calciques voltage-dépendant** à l'origine d'une insuffisance de libération de l'ACh.
- Surtout chez le sujet masculin > 40 ans.

CAUSE			- **Syndrome paranéoplasique** dans 70 % des cas : . **Cancer bronchique à petites cellules** dans 50 % des cas. . Autre : **cancer rénal, cancer vésical**… - **Associé à une maladie auto-immune** dans 15 % des cas : **maladie de Biermer, Gougerot-Sjögren**…. - **Isolé** dans 15 % des cas.
DIAGNOSTIC	C		- **Déficit moteur des membres inférieurs** avec **fatigabilité excessive**, sans amyotrophie. - **Réflexes faibles** ou **absents** (surtout aux MI), facilités par la recherche après un effort musculaire. - Signes d'atteinte céphalique moins fréquents ➙ plutôt évocateur d'une myasthénie. - **Dysautonomie cholinergique** possible : **mydriase, dysautonomie, sécheresse buccale, impuissance**…
	PC	**ENMG**	- Effondrement des réponses motrices au repos : amplitude très diminuée. - **Potentialisation post-effort** : augmentation > **100 %** immédiatement après tétanisation. - **Incrément** > 100 % **à la stimulation nerveuse répétitive à haute fréquence** (10-50 Hz).
		Bio	- **Ac anti-canaux calcium pré-synaptiques voltage-dépendant** (50 % des cas).
TTT			- TTT symptomatique : **amifampridine** = **3-4 diamino-pyridine** (↗ le nombre de quanta d'ACh libérés). - TTT de fond : . Forme paranéoplasique : **traitement du cancer.** . Autres formes : **traitement immunosuppresseur** ou **immunomodulateur.**